

**Klinische Untersuchung
des Antihistaminikums,
9,10 Dihydro -10-(1-methyl-4-piperidyliden)
-9-anthrol.**

Jens L. Christensen

1974

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.F. Holle

K l i n i s c h e U n t e r s u c h u n g
des Antihistaminikums,
9,10 Dihydro -10- (1-methyl-4-piperidyliden)
-9- anthrol.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Jens L. CHRISTENSEN
aus Göttingen

München 1974

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Dr. I. Klempa
Korreferent: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1974



Meiner Mutter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0004

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
FRAGESTELLUNG	4
VERSUCHSANORDNUNG	6
BESTIMMUNGSMETHODEN	7
LABORWERTE (TABELLEN)	11
SUBJEKTIVE ANGABEN ZUR VERTRÄGLICHKEIT	39
DISKUSSION	40
ZUSAMMENFASSUNG	43
LITERATURANGABEN	44

E I N L E I T U N G

Vorkommen und Wirkung des Histamins und Serotonins

Die Amine der aromatischen Aminosäuren sind lokale Gewebshormone (Histamin, Serotonin) [1, 2]. Wegen ihrer biologischen Wirksamkeit faßt man die Decarboxylierungsprodukte der Aminosäuren auch unter der Gruppenbezeichnung "biogene Amine" (Guggenheim) zusammen [1, 2].

Histamin entsteht aus Histidin durch eine spezifische Decarboxylase, die ebenso wie Histamin im Organismus weit verbreitet ist. Enzymaktivität und Histamingehalt verhalten sich parallel zueinander. Besonders reich an beiden Stoffen sind die Lunge, Haut und die sympathischen Nervenfasern. Der Abbau des Histamins erfolgt beim Menschen vorwiegend durch eine Methyltransferase (Adenosylmethionin). Dieses Enzym ist besonders in den Erfolgsorganen der Histaminwirkung, wie Haut, Lunge, ZNS und Magen zu finden. Die zweite Abbaumöglichkeit mit einer Diaminoxydase (Histaminase) wird vor allem im Darm, in der Leber und Niere angewendet. Ferner kommt Histamin in größeren Mengen in Mastzellen, Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten vor.

Histaminwirkungen [3]

1. vermutlich Überträgersubstanz am Hypothalamus
2. Steigerung der HCL-Sekretion der Belegzellen [4, 5, 6]
3. Steigerung der Speichelsekretion [7]
4. Erweiterung der Blutkapillaren, lokale Durchblutungsregelung
5. Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Ödeme
6. Dilatation der Arteriolen
7. Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks
8. Zustandekommen allergischer Reaktionen
9. Quaddelbildungen bei Entzündungen
10. Kontraktion der glatten Muskulatur, die durch Atropin nicht gehemmt wird, im Gegensatz zu der durch Acetylcholin verursachten [1]
11. bronchokonstriktorische Wirkung (allergisches Asthma) [8]
12. Blutdrucksenkung [3]
13. im Gewebe naszierendes, nicht das in den Mastzellen gespeicherte, Histamin scheint im Zusammenhang mit schnellem Wachstum von Zellen im Embryo, in heilenden Wunden, Tumoren u.a. eine physiologische Bedeutung zu besitzen.

Serotonin entsteht hauptsächlich in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarmes aus Tryptophan durch Hydroxylierung in 5-Stellung und Decarboxylierung. Es weist im Körper einen sehr schnellen Umsatz auf (biologische Halbwertszeit im Gehirn ca. 10 Minuten, im Darm ca. 10 Stunden) [1] und wird durch eine unspezifische Monoaminoxidase abgebaut. Beim Dünndarmkarzinoid ist die Serotoninbildung um ein Vielfaches vermehrt [3, 9, 10], ebenso nach reichlichem Genuß von Bananen, Walnüssen, Tomaten und Ananas [9, 10]. Ansonsten findet sich Serotonin hauptsächlich in den Thrombozyten, aber auch im Gehirn, besonders im Hypothalamus, in den enterochromaffinen Zellen und dem Plexus myentericus des Verdauungstraktes [1]. Außerdem kommt Serotonin noch in einer veränderten Form als Melatonin vor, was ausschließlich in der Epiphyse gespeichert wird [1, 2].

Serotoninwirkungen [3]:

1. vermutlich Überträgersubstanz am Hypothalamus und Umgebung
2. Bedeutung des Serotonins für den Schlaf
3. psychotonimetische Wirkung
4. Veränderungen autonomer Reflexe nach Querschnittsläsion durch Mangel an Serotonin und Noradrenalin
5. mentale Defekte bei Phenylketonurie wegen Serotoninmangels ?
6. Überträgersubstanz an den auf Kälte reagierenden Zentren
7. Stimulation der NNR
8. vermutlich Überträgersubstanz im Plexus myentericus
9. Förderung lokaler Vasokonstriktion der Venen und Arteriolen nach Freisetzung aus Thrombozyten
10. Steigerung der Kapillarpermeabilität
11. bei Lungenembolie Stimulation der Deflationsrezeptoren in der Lunge (Bronchospasmus) [3, 4]
12. Freisetzung von Histamin bei der Blutgerinnung [3]
13. Serotoninabkömmling Melatonin: Hemmung der Gonadenaktivität [1, 3]

Wirkung und Indikation der Antihistaminika [8]

Antihistaminika sind Substanzen, die in ihrem Grundgerüst eine chemische Verwandtschaft zum Histamin aufweisen und mit wechselndem Ausmaß die Histaminwirkung hemmen können. Sie greifen die Histaminrezeptoren an, blockieren sie reversibel, so daß Histamin mit den Rezeptoren nicht reagieren kann (kompetitive Hemmung). Die Histaminbildung und den Abbau beeinträchtigen sie jedoch nicht.

Ihre Affinität zu den Histaminrezeptoren scheint, an den Substituenten am Stickstoff zu liegen.

Die Indikation für Antihistaminika ergibt sich aus ihrem Wirkungsmechanismus: jeder Zustand, in dem Histamin freigesetzt wird, also allergische Reaktionen

(Urtikaria, angioneurotische Ödeme, Heuschnupfen, Serum-
erkrankungen, Arzneimittelüberempfindlichkeit, mitunter
auch Asthma bronchiale) [8].

Die Wahl des Mittels hängt jedoch sehr von seinen Neben-
wirkungen ab, denn manche haben eine sedierende, an-
dere eine belebende Wirkung auf das Zentralnervensystem.
Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschied-
lich. Im vegetativen System sind folgende Störungen be-
kannt: stenokardische Erscheinungen, Magen-, Darmbeschwer-
den, Miktionsstörungen, auch lokalanästhetische Wirkun-
gen.

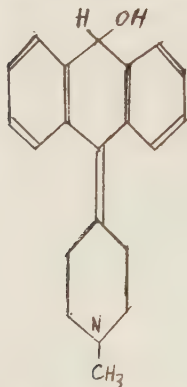
Einzeldosen beim Erwachsenen liegen im Bereich von
0,025 - 0,1g per os in den allermeisten Fällen, nur
bei allergischen Schockzuständen werden i. m. oder i. v.
Injektionen verabreicht. [8]

Fragestellung

Auf der Suche nach einem potenten Antiaminikum wurde die Substanz AB1-WA 335 BS gefunden, die in der Stärke ihrer antihistaminischen Wirkung am intakten Tier die früher untersuchte Verbindung WA 309 und auch das Vorbild Cyproheptadine um eine Zehnerpotenz übertraf. AB1-WA 335 BS deklassierte damit alle bis heute therapeutisch genutzten Antihistaminika. Neben den geringen Dosen zur Erzielung histaminantagonistischer Effekte imponierte die lange Wirkungsdauer, für die offensichtlich - dies darf man aus dem am isolierten Organ erhobenen Befund der fehlenden "Auswaschbarkeit" annehmen - eine besonders stabile Bindung der Substanz an die Histaminrezeptoren verantwortlich zu machen ist [11].

Zusätzlich zu dieser massiven histaminantagonistischen Wirkung besitzt die Verbindung AB1-WA 335 BS eine erstaunlich starke serotoninantagonistische Wirkung, die am intakten Tier durchweg über die der Cyproheptadine hinausgeht und in einigen Versuchsordnungen sogar die Wirksamkeit des derzeit stärksten therapeutisch genutzten Serotoninantagonisten, das Methysergid, übertrifft [11].

Bei dem Präparat AB1-WA 335 BS handelt es sich um das 9,10 dihydro-10-(1-methyl-4-piperidyliden) -9-anthrol. Die Verbindung hat die Summenformel $C_{20}H_{21}NO$.



Molekulargewicht 291,396

Schmelzpunkt 222-224° C

Die Substanz ist in Wasser unlöslich

Aus den Tierversuchen ist dieses bekannt geworden [11]:

1. durch diese starke histamin- und serotoninantagonistische Wirkung ist die antianaphylaktische Wirksamkeit der Substanz als wesentlich stärker als die bisher bekannter Mittel herausgefunden worden [11].
2. die adrenalinpotenzierende Wirkung, die zum Wirkungsspektrum einiger Antidepressiva gehört und die auch in einem niedrigen Dosenbereich für AB1-WA 335 BS nachgewiesen werden konnte, darf nicht als ein verbindlicher Hinweis auf eine antidepressive Wirkung angesehen werden. In diesem Falle handelt es sich beim gleichzeitigen Vorliegen lokalanästhetischer Eigen-

schaften wahrscheinlich um einen Cocain-ähnlichen Mechanismus der Adrenalin-aufnahme hemmung. Ein solcher Mechanismus ist auch bei einigen Antihistaminika klassischer Prägung bekannt, ohne daß diese Stoffe eine antidepressive Wirkung besitzen. [11]

3. neben der sedierenden Wirkung konnte Dr. Kähling für AB1-WA 335 BS eine zentrale anticholinergische Wirkung, eine reserpin- und tetrabenazidin antagonistische, sowie eine schwache benzedrinsteigernde Wirkung nachweisen. Diese Wirkungsqualitäten weisen eindeutig auf eine antidepressive Wirksamkeit hin, jedoch klaffen die Dosenbereiche zur Erzielung der Antiaminwirkung und der möglichen antidepressiven andererseits um mehr als eine Zehnerpotenz auseinander. Dosierungsvorschlag als Antidepressivum 10 - 40 mg [11].
4. eine Blutdrucksenkung bei narkotisierten Katzen verursacht schon eine sehr geringe Dosis, ebenso eine negative inotrope Wirkung am isolierten Herzen.

Daher soll diese Arbeit untersuchen, wie sich die Substanz Thomae AB1-WA 335 BS auf die routinemäßig getesteten Laborwerte auswirkt und welche Nebenwirkungen sich an gesunden Versuchspersonen bemerkbar machen.

Versuchsanordnung

An der Chirurgischen Poliklinik der Universität München wurde das Präparat an 15 gesunden Versuchspersonen beiderlei Geschlechts, im Alter von 20 - 30 Jahren, die sich gegen Bezahlung, freiwillig zur Verfügung gestellt haben, getestet.

Die Probanden mußten sich verpflichten, während des Testes keine anderen Medikamente einzunehmen und auch keine Bananen, Walnüsse, Tomaten und Ananas in den letzten drei Tagen vor der nächsten Blutentnahme in Mengen zu genießen, da sonst die 5-hydroxy-indolelessigsäure-Werte leicht pathologisch werden könnten [9, 10]. Außerdem wurden sie morgens nüchtern bestellt, wegen der Blutzucker- und PBI-Bestimmungen [13], und sie mußten ihren Sammelurin der letzten 24 Stunden mitbringen.

Das Medikament wurde in der Zeit vom 4. - 24. November 1971, also über 3 Wochen, verabreicht, nachdem von allen Personen vorher die Leerwerte bestimmt worden waren. Die dreimal am Tag erfolgende Tabletteneinnahme wurde telefonisch überwacht. Die Dosierung sollte 6mg/die betragen, aber sie wurde nach einem Tag auf 3 mg pro Tag reduziert. Bei Blutentnahme (ca. 50 ml), in wöchentlichen Abständen wurden die Versuchspersonen über die Nebenwirkungen und Verträglichkeit befragt.

Bestimmungsmethoden

PBI-Bestimmung:

Vollautomatische Bestimmungsmethode des proteingebundenen Jods im Serum nach G o c h m a n n [14]

Das automatische Aufschlußgerät, der Technicon Digester, besteht aus einer rotierenden Glasspirale, die dauernd die Mischungen aus Proben und Aufschlußreagenzien über eine Bank mit Heizelementen leitet. Die aufgeschlossenen Proben können dann zur kolorimetrischen Analyse entnommen werden. Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

1. eiweißhaltige Proben dürfen nicht sofort nach der Zugabe präzipitieren, weil dadurch sonst der kontinuierliche Fluß unterbrochen wird.
2. das Oxydationspotential während der Aufschlußphase muß hoch genug sein, damit der Jodverlust durch Bildung von gasförmigen HJ vermieden wird.
3. es dürfen keine Interferenzen mit der Cer-Arsenit-Bestimmung des Jods auftreten, bis die Aufschlußreagenzien in das Kolorimetersystem eingebracht sind.

Ausführung:

1. Es werden 0,6 ml Serum pro Analyse benötigt.
2. Die Serumproben müssen zur Entfernung des anorganischen Jods durch manuelles Ausschütteln mit geringen Mengen Anionenaustauscher vorbehandelt werden.
3. Die Serumprobe wird mit einem Fluß von 3,5 ml/min konzentrierter H_2SO_4 in einem Glasbehälter vermischt. Die hier entstehende Hitze gibt der H_2SO_4 die Möglichkeit, die organischen Substanzen des Gemisches zu lösen. Das Aufschlußgemisch von 4 : 1 Perschlor-/Salpetersäure wird dann mit einem Fluß von 0,5 ml/min hinzugefügt.
4. Das Endgemisch wird in die rotierende, erhitzte Aufschlußspirale aus Glas geleitet. Der Aufschluß der Proben ist in drei Minuten abgeschlossen, während das Gemisch noch durch die Glasspirale läuft.
5. Dann wird Wasser zur Verdünnung zu dem Säureaufschluß gegeben und ein aliquoter Teil wird direkt in das analytische System geleitet. Arsenige Säure (0,2 n in 1 n H_2SO_4): Die Mischung passiert das Doppelschlangenbad von 55°C (8 min) und wird bei einer Wellenlänge von 410 mμ photometriert.

Normalwerte [9, 13] : 3 - 8 gamma%

Kolorimetrische Bestimmung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure (Stoffwechselprodukt des Serotonins) [15]

Im Harn wird nicht Serotonin, sondern ein normales Stoffwechselprodukt von Serotonin, die 5-Hydroxy-Indolessig-

Histaminbestimmung

Sie erfolgte nach S h o r e in der Modifikation nach Burghalter, Thurnberg und Lorenz [16, 17, 18].

Fluorimetrische Bestimmung von Histamin in Geweben und Körperflüssigkeiten: Wahl eines geeigneten Reinigungs- verfahrens und Identifizierung im Nanogramm-Bereich. Verschiedene Isolierungsverfahren für Histamin zur fluorimetrischen Bestimmung wurden geprüft. Für Histamin- gehalte von mehr als $1\mu\text{g/g}$ Gewebe oder 1 ml Vollblut- eignet sich sowohl die Butanolextraktion als auch die Ionenaustausch-Chromatographie an Dowex 50 W - X 8, für Plasma und Magensaft des Menschen nur die Kombi- nation der beiden Isolierungsmethoden. Histamin wurde identifiziert durch Dünnschichtchromatographie auf Cellulose, Umsatz durch angereicherte Diaminoxidase und Histaminmethyltransferase, durch die Fluoreszenzspek- tren nach Kondensation mit o-phthaldialdehyd und durch seine biologische Aktivität.

Ausführung

5 ml Blut werden mit 5 ml 1 n HClO_4 und 9 ml Plasma mit 3 ml 2n HClO_4 gemischt.

1. Kationenaustausch-Methode:

Nach dem Zentrifugieren bei $1800 \times g$ 5 Minuten lang werden 4 - 10 ml des Überstandes auf einen pH = 6,5 mit 2n NaOH an einer Glaselektrode eingestellt und auf eine kleine Säule Dowex 50W-X8 ($0,3 \times 2\text{cm}$ versetzt mit 0,1M Natriumpuffer, pH = 6,5) gegossen. Die Säule wird mit 5 ml 0,1M Natriumphosphatpuffer pH = 6,5, 1 ml aqua bidest. und 5 ml 1n HCl durchgespült. Das Histamin wird mit 3 ml 4n HCl gelöst. Für die fluorimetrische Bestimmung der Amine wird das Eluat mit dem gleichen Volumen aqua bidest. verdünnt. 1,7 ml der Lösungen wer- den mit 0,8 ml 5n NaOH und 0,1 ml o-phthaldialdehyd Lösung gemischt. Genau 2 Minuten später werden 0,6 ml einer 2M H_2Po_4 Lösung hinzugegeben und die Fluoreszenz in einem Zeiss-Spectrofluorometer bei $21' \pm 0,5^\circ\text{C}$ ge- messen. Die Wellenlänge ist 360nm, die Fluoreszenzwellen- länge beträgt 450 nm. Die Fluoreszenz bleibt mindestens eine Stunde lang stabil. Die Fluoreszenzintensität ist der Histaminkonzentration in einer Reihe von 1 - 700 (nanogramm) ng Histamindihydrochlorid/ml des verdünnten Eluates direkt proportional.

Histamingewinnung: 95 - 100 %

Abweichungskoeffizient: 4,2 % (n = 18)

2. n-Butanol-Extraktions-Methode nach S h o r e et al.

4 ml des Überstandes (s.o.) werden extrahiert mit n-Butanol. Die organische Phase wird mit NaCl gesättigter 0,1n NaOH gewaschen und dann geht das Histamin nach Zu- gabe von n-Heptan in eine wässrige Phase (0,1n HCl) über.

Die Fluoreszenzstärke ist direkt proportional der Histaminkonzentration in einer Reihe von 8 - 700 ng Histamindihydrochlorid/ml von 0,1n HCl. Die Fluoreszenz bleibt für mindestens 30 Minuten stabil.

Histaminausbeute: 75 - 85 %

Abweichungskoeffizient: 4 % (n = 10)

3. Kombinierte Methode

Nach der Chromatographie an Dowex 50 W - X 8, wie oben beschrieben, wird das verdünnte Eluat auf einen pH = 11,5 - 12 an einer Glaselektrode eingestellt und mindestens 20 Minuten mit 1,5 g festem NaCl und 10 ml n-Butanol geschüttelt. Die weitere Behandlung entspricht der nach Shore et al. mit der Ausnahme, daß bei menschlichem Plasma 0,1 % statt 1 % o-phthalaldehyd-Lösung verwendet wird.

Histaminausbeute: 65 - 75 %

Abweichungskoeffizient: 5,2 % (n = 10)

Da unter den Versuchsbedingungen der kombinierten Methode allein Histamin als fluoreszierende Substanz entsteht, wird sie für die fluorometrische Histaminbestimmung im menschlichen Plasma und Magensaft angewendet.

Die anderen Bestimmungsmethoden der allgemeinen Laborwerte:

Gesamtbilirubin	nach Jendrassik (Boehringer)
Gesamt-Eiweiß	nach Biuretmethode
Transaminasen	U.V.Test nach Reitmann und Frankel (Boehringer)
alk.Phosphatase	U.V.Test nach Bessey et al. (Boehringer)
Cholesterin	Farbtest nach Watson, Leffler, Zak et al. (Boehringer)
Kretinin im Serum	Farbtest n.Popper et al. (Boehringer)
Harnstoff-N	Farbtest n.Fawcett und Scott (Boehringer)
Blutzucker	U.V.Test-Glucose nach Schmidt (Boehringer)
Elektrophorese	Halbmikromethode nach Zeiss/Benda und Hobein
Thrombozyten	indirektes Verfahren nach Fonio
Blutbild	nach Pappenheim gefärbt und auf 100 Zellen ausgezählt

Für die Bestimmungen wurde eine Photometer-Mikroliter-Anlage von Eppendorf verwendet.

Hämoglobin g %

Normalwerte: ♂ 14 - 17,5 g %

Normalwerte: ♀ 12,5 - 15 g %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	13,7	14,0	14,4	14,5
2	14,6	14,2	13,2	12,6
3	16,1	16,2	16,4	16,7
4	16,4	15,9	14,6	14,4
5	16,1	16,3	15,4	15,3
6	15,6	15,6	16,0	15,5
7	12,0	13,3	11,9	11,4
8	16,0	15,6	15,4	15,6
9	13,9	13,2	12,9	12,9
10	15,7	15,3	15,6	15,9
11	13,6	12,8	13,0	12,7
12	15,0	15,5	14,7	14,9
Σ	178,7	177,9	173,5	172,4
$\bar{x}$	14,9	14,8	14,5	14,4

geringfügiger Abfall
(unverändert)

HbE

Normalbereich 30-34 ~~Aug~~ bzw. 10^{-12} g

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	30,2	31,2	31,8	28,7
2	32,4	33,0	34,0	33,8
3	32,4	32,0	34,0	35,0
4	32,5	33,6	32,3	32,0
5	29,3	29,6	28,5	29,4
6	31,2	32,2	33,2	31,1
7	29,2	29,3	29,0	28,0
8	32,5	33,0	32,4	32,7
9	30,6	30,6	30,8	31,4
10	31,6	30,8	32,4	31,8
11	29,6	29,8	29,9	31,6
12	31,4	32,0	31,3	29,9
Σ	372,9	377,1	379,6	375,4
$\bar{x}$	31,1	31,4	31,6	31,3

unverändert

Erythrozyten

Mill./mm³

Normalbereich: ♂ 5 Mill./mm³
♀ 4,5 Mill./mm³

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	4,6	4,5	4,5	5,1
2	4,5	4,2	4,0	3,7
3	5,0	5,1	4,8	4,9
4	4,9	4,8	4,5	4,5
5	5,5	5,5	5,4	5,2
6	5,0	4,8	4,9	5,0
7	4,1	4,5	4,1	4,1
8	4,9	4,7	4,6	4,8
9	4,6	4,3	4,2	4,1
10	5,0	4,8	4,9	5,0
11	4,6	4,3	4,4	4,3
12	4,8	4,8	4,7	5,0
Σ	57,5	56,3	55,0	55,7
$\bar{x}$	4,8	4,7	4,6	4,6

geringfügiger Abfall
(tolerierbar)
(unverändert)

Leukozyten

Normalbereich 5000 - 8000/mm³

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	4.300	5.300	7.900	11.900
2	6.400	7.000	4.700	5.800
3	9.900	9.700	5.200	7.200
4	4.100	5.200	6.300	6.700
5	8.600	8.900	8.900	6.700
6	3.900	5.100	8.100	5.700
7	8.300	7.200	7.900	6.700
8	3.400	4.500	11.300	7.300
9	6.900	9.200	12.600	9.700
10	8.200	4.700	7.400	8.900
11	7.800	9.200	9.600	9.000
12	3.600	5.700	9.700	9.400
Σ	76.000	81.700	99.600	95.000
$\bar{x}$	6.300	6.800	8.300	7.900

unbedeutende Schwankungen
(unverändert)

Neutrophile

Segmentkernige %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	42	38	32	30
2	42	38	48	46
3	72	68	54	60
4	40	34	36	34
5	40	42	44	48
6	66	60	55	50
7	60	56	60	54
8	46	44	42	50
9	66	54	46	48
10	46	40	41	49
11	52	38	34	33
12	46	50	45	42
Σ	618	562	537	544
$\bar{x}$	52	47	45	45

geringfügiger Abfall
(unverändert)

Lymphozyten %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	46	52	54	60
2	46	52	48	52
3	17	26	40	34
4	50	45	50	56
5	52	48	52	49
6	28	31	39	42
7	38	42	34	38
8	52	44	52	38
9	28	34	46	40
10	44	52	50	45
11	46	54	58	60
12	42	46	49	48
Σ	489	526	572	562
$\bar{x}$	41	44	48	47

leichter Anstieg
(unverändert)

Monozyten ✂

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	10	2	4	-
2	10	4	-	2
3	3	-	4	4
4	2	10	6	1
5	1	6	4	-
6	6	5	3	4
7	2	4	2	4
8	2	6	4	-
9	4	4	-	4
10	3	6	5	2
11	-	6	4	1
12	12	4	6	4
Σ	75	57	42	26
$\bar{x}$	6,0	5,0	4,0	2,0

Tendenz zum Abfall
(unwesentliche Schwankungen)

Thrombozyten

Methode nach Fonio

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	127.000	129.000	137.000	134.000
2	193.000	194.000	189.000	192.000
3	192.000	186.000	178.000	179.000
4	193.000	190.000	189.000	191.000
5	144.000	150.000	149.000	153.000
6	132.000	136.000	135.000	132.000
7	131.000	135.000	136.000	144.000
8	201.000	207.000	187.000	186.000
9	166.000	157.000	156.000	161.000
10	177.000	180.000	181.000	180.000
11	148.000	178.000	184.000	180.000
12	184.000	178.000	179.000	164.000
Σ	1988.000	2.020.000	2.000.000	1.996.000
$\bar{x}$	165.600	168.300	166.600	166.300

unverändert

Blutsenkungsreaktion

1.Std./2.Std. mm

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	2/6	2/6	2/5	4/10
2	4/12	4/11	7/20	4/12
3	2/4	2/6	2/4	3/7
4	2/4	2/4	3/5	3/6
5	3/4	2/4	2/4	3/7
6	2/3	3/5	2/3	2/4
7	6/19	10/24	10/26	9/19
8	5/12	5/10	3/8	3/6
9	5/16	5/15	7/20	5/10
10	1/3	4/7	3/9	3/6
11	11/30	14/30	9/22	11/28
12	2/4	2/4	2/7	1/8

unverändert

Blutzucker mg %

U.V. Rest - Glucose, Schmidt (Boehringer)

Nüchternwert

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	83	68	87	91
2	97	88	93	83
3	94	100	101	67
4	87	64	78	94
5	103	120	139	79
6	135	80	93	64
7	78	86	83	92
8	88	94	97	70
9	79	86	90	89
10	97	92	98	83
11	93	81	95	79
12	79	73	92	96
Σ	1.113	1.032	1.146	987
$\bar{x}$	93	86	96	82

unverändert

Harnstoff-N

Farbtest nach Fawcett u. Scott (Boehringer)

Normalbereich 10-20 mg%

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	20,0	38,5	34,2	33,9	13,6 !
2	14,0	18,2	19,5	19,9	
3	25,2	13,4	18,8	20,4	
4	15,0	12,6	13,7	13,9	
5	17,3	15,0	17,0	19,7	
6	17,0	14,1	14,9	15,6	
7	19,6	19,2	19,4	20,0	
8	19,2	20,5	20,7	21,4	
9	18,3	17,0	17,9	19,5	
10	19,8	15,9	16,9	20,7	
11	16,2	13,7	15,2	26,5	
12	14,8	15,3	16,0	17,3	
Σ	216,4	213,4	224,2	248,8	
$\bar{x}$	18,0	17,8	18,7	20,7	

tolerierbarer Anstieg
stärkerer Anstieg zwischen
2. und 3.Woche

Kreatinin (Serum) mg %

Farbtest nach Popper et al. (Boehringer)

Normalbereich 0,3-1,3 mg %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
1	0,9	1,3	1,3	1,3	1,3
2	0,7	1,1	1,1	1,1	
3	1,4	0,9	1,0	1,0	
4	1,0	1,0	1,0	1,1	
5	1,0	0,9	0,9	1,1	
6	0,8	0,9	1,1	1,1	
7	1,0	1,0	1,0	1,1	
8	0,9	1,1	1,1	1,1	
9	0,8	0,8	0,8	1,0	
10	0,9	0,9	1,1	1,2	
11	1,1	1,1	1,1	1,2	
12	1,1	1,1	1,2	1,2	
Σ	11,6	12,1	12,7	13,5	
$\bar{x}$	1,0	1,0	1,05	1,1	

unverändert

Bilirubin (ges.)

Methode nach Jendrassik (Boehringer)

Normalbereich bis 1,0 mg %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	0,7	0,6	0,9	1,0	0,7
2	0,6	0,7	0,7	0,8	
3	0,5	0,6	1,2	1,2	
4	0,4	0,5	0,7	0,7	
5	0,5	0,6	0,6	0,7	
6	0,9	0,8	0,7	0,8	
7	0,6	0,7	0,8	0,8	
8	1,0	0,6	0,7	0,7	
9	0,6	0,8	0,8	0,9	
10	0,6	0,6	0,6	0,7	
11	0,8	0,7	0,7	0,7	
12	0,9	0,8	0,9	0,9	
Σ	8,1	8,0	9,3	9,9	
$\bar{x}$	0,7	0,7	0,8	0,8	

tolerierbarer leichter Anstieg
(unverändert)

Gesamt-Eiweiß

Methode nach Biuret

Normalbereich 6,5-8,0 g %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	8,3	8,1	8,0	8,1
2	7,6	7,5	7,9	7,7
3	7,5	7,1	7,9	7,7
4	7,7	7,9	8,1	8,1
5	7,5	7,5	7,6	7,6
6	8,3	8,4	8,4	8,1
7	6,4	7,6	7,7	7,8
8	6,8	7,0	7,1	7,1
9	7,8	8,1	8,1	8,2
10	7,8	7,8	8,2	7,9
11	7,5	7,8	7,9	7,0
12	8,4	8,7	8,6	8,5
Σ	91,6	93,5	95,5	93,8
$\bar{x}$	7,6	7,8	8,0	7,8

unverändert

Elektrophorese

Albumine % (Serum)

im Normalbereich

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	59	63	63	63	62
2	65	60	56	55	
3	60	61	60	64	
4	55	56	58	54	
5	64	64	62	64	
6	68	65	62	58	
7	71	66	63	62	
8	70	69	62	60	
9	59	58	56	55	
10	65	63	63	60	
11	58	55	55	54	
12	66	65	63	60	
Σ	760	745	723	709	
$\bar{x}$	63	62	60	59	

geringfügiger Abfall
(unverändert)

Elektrophorese (Serum)

α_1 -Globuline

Normalbereich bis 5 %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	3	5	3	4	3
2	4	3	3	5	
3	2	2	2	2	
4	3	2	2	3	
5	4	3	4	3	
6	2	3	3	4	
7	4	3	3	4	
8	3	2	2	3	
9	5	5	3	3	
10	2	3	4	3	
11	2	4	3	3	
12	2	2	3	4	
Σ	36	37	35	41	
$\bar{x}$	3,0	3,1	2,9	3,4	

unverändert
(leichter Anstieg)

Elektrophorese (Serum)

α_2 -Globuline

Normalbereich bis 9 %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	9	7	7	7
2	7	9	3	9
3	5	5	5	6
4	8	9	8	6
5	9	8	7	6
6	5	5	7	8
7	5	8	7	9
8	7	8	7	8
9	9	8	8	7
10	7	8	8	9
11	6	7	9	8
12	7	7	8	9
Σ	84	89	84	92
$\bar{x}$	7	7,4	7	7,7

unverändert
(leichter Anstieg)

Elektrophorese (Serum)

β -Globuline

Normalbereich bis 12 %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	12	10	10	12
2	9	11	13	11
3	14	13	12	11
4	11	12	12	12
5	11	12	11	11
6	8	6	10	12
7	7	8	10	9
8	7	7	10	9
9	10	12	15	17
10	11	10	10	12
11	13	13	11	15
12	9	11	11	11
Σ	122	125	135	142
$\bar{x}$	10	10	11	12

geringfügiger Anstieg
(unverändert)

Elektrophorese (Serum)

γ -Globuline

Normalbereich bis 18 %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	15	15	15	14	18
2	13	16	19	20	
3	16	17	18	17	
4	21	20	20	25	
5	12	12	16	16	
6	15	17	18	18	
7	13	14	15	16	
8	13	16	17	19	
9	14	15	18	18	
10	15	14	13	14	
11	20	20	22	20	
12	16	15	15	16	
Σ	183	191	206	213	
$\bar{x}$	15	16	17	18	

tolerierbarer leichter Anstieg
(unverändert)

Cholesterin ges.

Methode Farbtest nach Watson, Leffler, Zak et al.
(Boehringer)

Normbereich bis 40 J. 140 -260 mg %

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	140	124	103	109
2	217	236	191	169
3	224	196	190	169
4	225	230	153	156
5	186	182	180	176
6	138	145	128	160
7	200	192	179	173
8	217	199	187	180
9	222	200	183	176
10	225	210	180	219
11	156	149	148	159
12	188	174	168	152
Σ	2.338	2.233	1.990	1.998
$\bar{x}$	195	186	166	167

auffälliger Abfall zwischen
der 1. und 2. Woche
insges.Tendenz zum Abfallen

SGOT mU/ml

U.V.-Test nach Reitmann, Frankel (Boehringer)

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	7,6	9,6	9,6	9,6	! 9,7
2	4,2	7,6	8,4	8,4	
3	14,7	19,7	24,2	23,9	
4	13,9	15,4	15,4	13,9	
5	8,4	8,4	8,4	8,4	
6	8,4	8,4	8,4	11,1	
7	5,5	7,6	9,6	11,1	
8	6,9	9,0	9,7	9,7	
9	6,2	8,4	8,4	9,6	
10	8,4	9,7	9,7	7,6	
11	7,6	9,8	9,8	7,6	
12	11,1	6,2	7,6	9,6	
Σ	102,9	119,8	129,2	130,5	
$\bar{x}$	8,6	10,0	10,8	10,9	

ohne
Prob.Nr.3

8,0

9,1

9,5

9,7

Tendenz zum Ansteigen

SGPT mU/ml

U.V.-Farbtest nach Reitmann, Frankel (Boehringer)

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	6,9	8,4	11,1	12,5	19,7 !
2	4,2	5,5	9,7	11,1	
3	22,7	27,2	44,7	43,8	
4	13,2	14,5	15,4	12,5	
5	6,9	8,4	8,9	8,4	
6	4,9	6,9	8,4	11,1	
7	10,4	10,4	11,1	11,1	
8	6,2	6,2	8,4	9,7	
9	6,2	9,7	11,1	9,6	
10	5,5	6,9	9,7	8,4	
11	6,9	9,0	9,8	6,9	
12	5,5	7,6	9,7	11,1	
Σ	99,5	120,7	158,0	156,2	
$\bar{x}$	8,3	10,1	13,2	13,0	

7,0

8,5

10,3

10,2

ohne
Prob.
Nr.3

Tendenz zum Ansteigen

alkalische Phosphatase mU/ml

Methode nach Bessey et al.

Normalwert: 20 - 48 iU/ml (bei 37° C)

= 0,9 - 4,1 mMolE (Umrechnungsfaktor 16,7)

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1.Woche	2.Woche	3.Woche	4.Woche
1	4,2	4,4	5,2	5,4	4,6
2	2,7	3,1	4,4	4,4	
3	3,5	3,8	4,6	4,7	
4	3,5	3,9	4,0	4,0	
5	4,0	3,3	4,3	4,3	
6	4,3	5,8	8,4	6,3	
7	3,4	4,4	4,4	4,5	
8	3,2	3,4	4,3	4,3	
9	4,9	3,3	4,1	4,3	
10	3,9	3,9	4,1	4,1	
11	2,6	2,8	3,7	2,9	
12	4,2	4,4	4,5	4,8	
Σ	44,4	46,5	56,0	54,0	
$\bar{x}$	3,7	3,9	4,7	4,5	

Tendenz zum Ansteigen

(PBI) Jodbestimmung gamma %

Methode nach Gochmann

Normalbereich (im Serum 3,5-7,0 gamma %)

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	4,8	5,5	4,8	5,3
2	6,7	3,7	4,7	5,0
3	3,4	3,4	4,3	5,1
4	3,0	2,5	2,3	2,6
5	4,0	3,0	3,0	3,1
6	4,6	4,0	3,3	3,8
7	5,7	5,8	5,2	5,0
8	6,6	7,3	7,0	7,1
9	5,4	5,5	6,1	7,3
10	3,5	4,5	3,4	3,7
11	4,1	4,3	3,7	4,2
12	4,6	4,8	4,8	4,4
Σ	56,4	54,3	52,6	56,6
$\bar{x}$	4,7	4,5	4,4	4,7

unverändert

5-Hydroxy-indol-essigsäure

(mg/l/24 h)

Prob. Nr.	Vor Prüfbeginn	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	5,0	6,9	7,3	6,7
2	1,7	3,6	0,8	1,6
3	3,4	2,3	1,8	2,4
4	1,6	1,0	0,4	0,3
5	2,6	5,1	0,4	2,7
6	3,2	5,2	0,2	0,2
7	10,0	5,2	3,9	6,6
8	4,8	2,0	1,6	4,5
9	4,8	5,1	6,7	3,5
10	2,6	3,6	0,3	0,9
11	2,6	2,0	1,9	0,4
12	4,4	3,8	4,2	3,8
Σ	46,7	45,8	29,5	33,6
$\bar{x}$	3,9	3,8	2,5	2,8

leichter Abfall
(unverändert)

H i s t a m i n i m S e r u m

Normbereich bis 12/100 ml Serum

Prob. Nr.	Leerwert	1. Woche	2. Woche	3. Woche
1	1,18	0,93	2,19	1,92
2	1,36	1,65	1,01	0,93
3	0,55	0,83	0,43	1,43
4	1,82	1,23	2,03	1,76
5	5,40	1,82	3,04	4,13
6	7,50	2,46	2,80	2,64
7	3,46	3,10	3,20	2,46
8	2,64	3,20	3,64	2,30
9	4,30	2,80	2,46	6,40
10	1,43	1,23	2,07	1,84
11	4,20	3,15	6,40	2,43
12	5,31	5,17	4,02	3,17
Σ	39,15	27,57	33,29	31,21
$\bar{x}$	3,3	2,3	2,8	2,6

Prob.5 und 6 zeigen deutlichen
Abfall zwischen Leerwert und
1.Woche, leichter Abfall,
im Ganzen unverändert

ER G E B N I S S E

Laborwerte im Einzelnen:

Hämoglobin	geringfügiger Abfall, unverändert, wahrscheinlich durch wöchentliche Blutentnahme (ca. 50 ml)
Hb _E	unverändert
Erythrozyten	geringfügiger, tolerierbarer Abfall, auch auf die Blutentnahme zurückzuführen
Leukozyten	unbedeutende Schwankungen (unverändert)
neutrophile Granulozyten	geringfügiger Abfall (unverändert)
Lymphozyten	leichter Anstieg (unverändert)
Monozyten	Tendenz zum Abfall unwesentliche Schwankungen
Thrombozyten	unverändert
BKS	unverändert
BZ mg%	unverändert
Harnstoff-N	tolerierbarer Anstieg, stärkerer Anstieg zwischen 2. und 3. Woche bis an die obere Grenze des Normalbereiches
Serum-Kreatinin	unverändert
ges. Bilirubin	tolerierbarer leichter Anstieg
ges. Eiweiß	unverändert
Elektrophorese:	
Albumine	geringfügiger Abfall (unverändert)
-Globuline	unverändert (leichter Anstieg)
-Globuline	unverändert (leichter Anstieg)
-Globuline	geringfügiger Anstieg (unverändert)
-Globuline	tolerierbarer leichter Anstieg (unverändert)
Cholesterin ges.	auffälliger Abfall zwischen 1. und 2. Woche, Tendenz zum Abfallen
Transaminasen:	
SGOT	Tendenz zum Ansteigen
SGPT	Tendenz zum Ansteigen
alk. Phosphatase	Tendenz zum Ansteigen

PBJ	unverändert
5-hydroxy-indolessigsäure	leichter Abfall (unverändert)
Histamin	zwei Probanden zeigen deutlichen Abfall zwischen Leerwert und 1. Woche, im Ganzen unverändert
Urinstatus	deutliche Zunahme von Bakterien, Leukozyten, Epithelien, Schleim und Calciumoxalat

Im Allgemeinen kann man sagen, daß keiner der gemessenen Werte im Laufe des Versuches in den pathologischen Bereich gekommen ist. Eine Ausnahme macht jedoch die dritte Versuchsperson, deren Transaminasen von 22,7 mU/ml SGPT (Leerwert) auf 44,7 mU/ml SGPT (2. Woche) und deren SGOT von 14,7 mU/ml (Leerwert) auf 24,2 mU/ml (2. Woche) anstiegen. Nach strengeren Vorschriften hinsichtlich einer Leberdiät fielen diese Werte zwischen der 2. und 3. Woche wieder leicht ab. Nach dem Absetzen des Mittels und Beibehaltung der Diät sanken die Werte zwischen der 3. und 4. Woche sehr rasch ab.

(3. Woche) SGPT 43,8 mU/ml ----- 19,7 mU/ml (4. Woche)

(3. Woche) SGOT 23,9 mU/ml ----- 9,7 mU/ml (4. Woche)

Bei diesem Probanden wurde anschließend auf Grund dieser Befunde eine leichte Leberverfettung diagnostiziert.

Obwohl, wie schon gesagt, alle gemessenen Laborwerte im Bereich der Norm lagen, läßt sich doch bei einigen Werten eine gewisse Tendenz beobachten, deren Signifikanz sich nach dieser Versuchsdauer (3 Wochen) nicht genau bestimmen läßt. Soviel kann man jedoch dazu sagen:

1. die Substanz läßt auch bei der Dosierung von 3 mg/die die Transaminasen einer leicht geschädigten Leber sehr schnell ansteigen. (s. Tabelle S. 31/32 Testperson 3)
2. die Veränderungen der Elektrophorese zugunsten der Globuline unter leichter Abnahme der Albumine sollten wohl auch über einen längeren Zeitraum verfolgt werden (s. Tabellen S. 25-29)
3. der gerade noch tolerierbare Anstieg der Harnstoff-N Werte müßte auch weiter beobachtet werden, da der Mittelwert während der Versuchsdauer an den oberen Grenzwert der Norm angestiegen war. (s. Tabelle S. 21)
4. das Ansteigen der alkalischen Phosphatase ein wenig über den oberen Normbereich hinaus sollte auch auf jeden Fall berücksichtigt werden. (s. Tabelle S. 33)

Subjektive Angaben über Verträglichkeit der Substanz
Thomae AB1-WA 335 BS

Die vorgeschlagene Dosierung von 6 mg/die mußte nach einem Tag auf 3 mg pro Tag reduziert werden, da sich sehr starke Nebenwirkungen, im Sinne von Müdigkeit, Schwindelgefühl, Mattigkeit, Konzentrationsschwäche und Übelkeit, einstellten.

Bei dieser hohen Anfangsdosis erlitt eine weibliche Versuchsperson zweimal einen Kreislaufkollaps mit kurzzeitiger Ohnmacht. Ein männlicher Proband schlief 24 Stunden hindurch und konnte seiner Arbeit nicht mehr nachgehen, daher mußte er den Versuch abbrechen. Ein anderer bekam in der ersten Woche eine Harnwegsinfektion und, da er andere Medikamente einnahm, mußte er ebenfalls ausscheiden. Eine weitere Versuchsperson klagte über so große Konzentrationsschwäche, die ihre Arbeit zu sehr beeinträchtigte, so daß auch sie nach 3 Tagen aufgab.

Die anderen zwölf Probanden tolerierten die Dosierung von 3 mg/die einigermaßen. Müdigkeit, Mattigkeit und Konzentrationsschwäche standen immer noch im Vordergrund der Begleiterscheinungen. Außerdem klagten zwei über leichte Magen-, Darmbeschwerden (Flatulenz, Übelkeit), zwei andere über Schwindelgefühl. Eine sehr starke Zunahme des Appetits gaben drei, auf gezieltes Fragen vier Personen an. Diese angeführten Nebenwirkungen hinsichtlich der Verträglichkeit der Substanz blieben während der gesamten Versuchsdauer bestehen. Lediglich die Müdigkeit und Konzentrationsschwäche nahmen im Laufe der Zeit etwas ab und es wurde angegeben, daß diese Begleiterscheinungen etwa 2 - 3 Stunden nach der Einnahme nachließen. Eine Auswirkung des Präparates auf Libido und Potenz wurde, auch nach gezielter Befragung, nicht angegeben.

D I S K U S S I O N

Die Angaben über die Verträglichkeit stimmen mit bekannten Nebenwirkungen anderer Antihistaminika weitgehend überein. Da das Zentralnervensystem von einigen Antihistaminika sedativ, von anderen belebend beeinflusst wird [8], dürfte diese Substanz zu der Gruppe mit der vorwiegend sedierenden Wirkung gehören. Nach der Reduzierung von 6 mg/die auf 3 mg/die wurde wesentlich weniger über Müdigkeit geklagt, und sie wurde leichter toleriert. Im Laufe des Testes scheinen sich die Probanden, an das Mittel gewöhnt zu haben, so daß sie die Müdigkeit, Mattigkeit, Konzentrationsschwäche zwar noch angaben, aber deren Auswirkungen als nicht mehr so stark beschrieben, wie in den ersten Tagen.

Außerdem sind die Angaben über die Müdigkeit mit Vorsicht zu bewerten, da die Probanden vor Testbeginn auf diese mögliche Nebenwirkung hingewiesen wurden und sie sich eventuell auch gegenseitig beeinflusst haben.

Die zweimal angegebenen Magen-, Darmbeschwerden (leichte Übelkeit, Flatulenz) gehören auch zu den bekannten negativen Störungen, die als Begleitsymptome von Antihistaminika auftreten können [8]. Die Flatulenz läßt sich auch durch die serotoninantagonistische Wirkung erklären, die zu einer Reduzierung der Darmperistaltik führt. Denn Serotonin soll als Überträgersubstanz im Plexus myentericus dienen und so die Tätigkeit der Darmmuskulatur beeinflussen [3].

Ein Viertel der Testpersonen gab stark zunehmenden Appetit an, der auf eine noch nicht geklärte Stimulation der histamininduzierten Magensaftsekretion -, die Antihistaminika nicht hemmen, sondern steigern -, zurückgeführt wird [6, 7, 8, 12]. Auch diese Nebenwirkung war aus den Versuchen an Totenkopfpaffen bekannt [12].

Die zweimalige, kurzfristige Ohnmacht einer Probandin am ersten Versuchstag läßt sich auf die den Blutdruck senkende [11] und auf die serotoninantagonistische Wirkung und die gleichzeitige Einnahme von Kaffee (zum Hinunterspülen der Tabletten) zurückführen. Es ist aus der Migränetherapie bekannt, daß die Migräne auf einer Gefäßdilatation beruht, die mit Coffein und Serotoninantagonisten (Cyproheptadin, das als Vorbild galt und in der Wirkung weit übertroffen wurde [11]), beseitigt wird [8]. Diese Faktoren führten wohl zu einer kurzfristigen Mangel durchblutung des Gehirns, die ganz physiologisch dann zu einer Ohnmacht führte.

Die Blutdrucksenkung und die serotoninantagonistische Wirkung der Substanz führten bei zwei Personen dazu, daß sie sich während der Versuchsdauer immer leicht schwindelig fühlten. Ob die Müdigkeit und Mattigkeit auch auf diese Begleitsymptome zurückzuführen sind, ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht feststellen, es wäre aber denkbar.

Eine Steigerung oder Beeinträchtigung der Libido und Potenz wurde, auch nach gezielter Befragung, von keinem angegeben, was eine Auswirkung auf den Serotoninabkömmling, Melatonin, das die Gonadenaktivität beeinflussen soll [1, 3], ausschließt.

Die adrenalinpotenzierende Wirkung, die bei den Tierversuchen auch im geringen Dosisbereich eintrat, scheint, bei der Dosierung von 3 mg/die, bei den Versuchspersonen nicht vorgekommen zu sein. Als Parameter für diese Wirkungsweise wurde die PBJ-Bestimmung durchgeführt [3], wobei sich keine Veränderungen ergaben (s. Tabelle 26)

Ebenso konnte keine antidepressive Wirkung, [11] wie in den Tierversuchen, festgestellt werden, was auf die zu geringe Dosierung von 3 mg/die zurückzuführen sein dürfte. Aber den Dosierungsvorschlag von 10 - 40 mg/die [11] für die antidepressive Wirkung hätte wohl keine Versuchsperson toleriert. Außerdem sehen einige Werte der akuten Toxizität von AB1-WA 335 BS nicht sehr günstig aus (LD₅₀ Maus i.v.: 8,9 mg/kg; LD₅₀ Ratte i.v.: 2,7 mg/kg). Am Beagle-Hund führen mehrmalige orale Gaben von nur 5 mg/kg AB1-WA 335 BS bereits zu toxischen Symptomen (Befunde Dr. Ueberberg), Bastardhunde vertrugen eine etwas höhere Dosis (Befunde Dr. Kähling) [11]. Dadurch dürfte die "therapeutische Breite" von AB1-WA 335 BS bei dem Einsatz in hohen Dosen, wie sie zur Prüfung der antidepressiven Wirkung am Menschen benötigt werden, sehr zusammenschmelzen.

Zu der Verträglichkeit des Präparates auf Grund der allgemeinen Laborwerte läßt sich etwa folgendes sagen:

eine Auswirkung auf das allgemeine Blutbild läßt sich nicht feststellen, wohl aber eine Belastung der Leber, die in den leicht angestiegenen Werten der Leberchemie zum Ausdruck kommt. Die Transaminasen- und alk. Phosphatserhöhung dürfte wohl auf eine Cholestase oder toxische Auswirkungen, die durch die Substanz AB1-WA 335 BS hervorgerufen werden, zurückzuführen sein [13].

Eine Beeinflussung des Serumhistamingehaltes, trotz des Abfalles (innerhalb der ersten Woche), dürfte ausgeschlossen sein, durch den Wirkungsmechanismus der Antihistaminika, die nur die Histaminrezeptoren kompetitiv hemmen, nicht aber die Synthese oder den Abbau von Histamin beeinträchtigen [8].

Dasselbe gilt für die 5-hydroxy-indolessigsäure, mit der indirekt der Serotoningehalt bestimmt wurde. Auch die Serotoninantagonisten wirken auf die gleiche Weise wie die Antihistaminika.

Die Verschiebungen der Elektrophorese (s. Tabellen 17 - 21) lassen sich wohl auf gewisse toxische Auswirkungen in der Leber und Niere zurückführen, die aber noch in einem Bereich liegen, der ohne weiteres toleriert werden kann [13].

Auf diesen Auswirkungen an der Niere dürfte auch die deutliche Zunahme der Epithelien, Leukozyten, Schleim und Bakterien im Urinstatus beruhen.

Auf Grund dieser Laborbefunde ist es wohl richtig, daß die Dosierung nach einem Tag auf die Hälfte, 3 mg/die, reduziert wurde. Ganz abgesehen davon, daß sonst wohl noch mehr Versuchspersonen wegen der subjektiven Empfindungen, (Müdigkeit, Mattigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwindelgefühl) den Test vorzeitig abgebrochen hätten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Das Präparat Thomae AB1-WA 335 BS wurde an 12 gesunden Versuchspersonen über drei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/die getestet.

Als stärkste Nebenwirkung trat eine über die ganze Versuchsdauer hinweg bestehende Müdigkeit und Konzentrationschwäche auf, die aber bei der Dosierung von 3 mg/die noch ertragbar war.

In einem Viertel der Fälle kam es zu einer deutlichen Appetitssteigerung [5, 6, 7, 12].

Zwei Probanden klagten über leichte Magen-, Darmbeschwerden (Flatulenz, Übelkeit) [8].

Schwindelgefühl trat in zwei Fällen auf [8, 11].

Eine antidepressive und adrenalinpotenzierende Wirkung konnte bei dieser Dosierung nicht festgestellt werden [11].

Die gemessenen Laborwerte blieben alle etwa im Bereich der Norm, auch wenn sich in der Leberchemie eine Erhöhung der Transaminasen, der alk. Phosphatase und der Harnstoff-N-Werte abzeichnete. Eine Verschiebung der Elektrophorese, bei Abnahme der Albumine und Zunahme der Globuline, trat auch auf.

Eine Auswirkung auf das Blutbild konnte nicht festgestellt werden.

Der Serumhistamingehalt hat sich im Laufe des Versuches nur gering verändert, da die Antihistaminika nur die Histaminrezeptoren zu hemmen vermögen, nicht aber die Synthese oder den Abbau [8].

Dasselbe gilt für den Serotoningehalt, der mittels der 5-hydroxy-indolessigsäure bestimmt wurde.

Wegen der aufgetretenen Begleiterscheinungen läßt sich eine Dosierung von 3 mg/die noch tolerieren, was bei der ursprünglichen Dosis von 6 mg pro Tag nicht unbedingt gesagt werden kann.

L I T E R A T U R A N G A B E N

1. Rapoport, Med.Biochemie, Berlin 1969
2. Karlson, Biochemie, Stuttgart 1970
3. W.F. Ganong, Physiologie, Berlin, Heidelberg, New York 1971
4. E.Goetze, Lehrbuch der pathologischen Physiologie, Jena 1964
5. W.Lorenz, H.Haendle, K.Reichel, G.Feifel und E.Werle, Histamin als Mediator der gastrin- und parasympathisch-induzierten Magensaftsekretion, Münchner Med.Wochenschrift 110, 466 (1968)
6. W.Lorenz, K.Pfleger, Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen, klinische Wochenschrift 46, 57 (1968)
7. W.Lorenz, G.Haubensack, M.Hutzel und E.Werle, Histaminliberierung in Glandula submaxillaris und Pankreas durch Parasympathicomimetika, Peptidhormone, Histamin und Mepyramin, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. und exp. Path. 260, 416 - 437 (1968)
8. Kuschinsky und H.Lüllmann, Pharmakologie, Stuttgart 1972
9. E.Merck, Klinisches Labor, Darmstadt 1970
10. Hafter, Praktische Gastroenterologie, Stuttgart 1970
11. Dr.Engelhardt, Pharmakologisches Exposé über die Substanz AB1-WA 335 BS, Thomae Biberach (1968)
12. Dr.Kähling, Wirkung der Substanz AB1-WA 335 BS im Totenkopffaffenversuch, Thomae Biberach (1968)
13. Deutsch, Geyer, Laboratoriumsdiagnostik, Berlin 1969
14. Gochmann, Technicon Research Laboratory, Chauncey New York 1964
15. M.Büchner, Moderne chem.Methoden in der Klinik unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-chemischer Analysen, Dresden, Edition Leipzig 1964
16. Shore, P.A., A.Burkhalter and V.H.Cohn jr., J.Pharmakolog.exp.Therap., 127, 182 (1959)
17. Thurnberg, R: Exp.Cell.Res.47, 108 (1967)
18. W.Lorenz, L.Benesch, H.Barth, F.Matejka, R.Meyer, J.Kusch, M.Hutzel und E.Werle; Fluorometric Assay of Histamin in Tissues and Body Fluids: Choice of the Purification Procedure and Identification in the Nanogram Range, Z.Anal.Chemie, 252, 94 - 98 (1970)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. I. Klempa
für die Überlassung des Themas vor allem aber
für freundliche Unterstützung und Beratung bei
der Ausführung der Arbeit herzlichst danken.

Lebenslauf

Als drittes von vier Kindern wurde ich am 29.10.1943 als Sohn des Kaufmannes Harald Christensen und seiner Ehefrau Dr.med. Ruth, geb. Hartenhauer, in Göttingen geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1950-54 in Hamburg. Von 1954-1962 besuchte ich das Christianeum, ein hum. Gymnasium in Hamburg. 1962-1965 wechselte ich an die Lauenburgische Gelehrtenschule in Ratzeburg, wo ich im Februar 1965 mit der Reifeprüfung meine Schul-ausbildung abschloß.

Seit dem Wintersemester 1965/66 versuchte ich, über das Studium der Naturwissenschaften in das Studium der Humanmedizin hineinzukommen. Im Sommersemester 1968 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Frühjahr 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. 1970 erhielt ich eine Zusage für das Studium der Humanmedizin für das Sommersemester, ich kam ins vierte Semester und legte im Frühjahr 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. 1973 heiratete ich Käthe Gustävel und bekam einen Sohn, Björn Christensen. Im März 1974 begann ich mit dem Staatsexamen, das ich am 25.6.1974 ablegte.

